

Göteborg, maj 2008

## ***Våra synpunkter på NOTES – Ny kirurgisk teknik i utveckling***

Per-Ola Park, Maria Bergström  
Kirurgkliniken  
SU-Östra  
416 85 Göteborg

Det är med viss förvåning vi upptäckt hur mycket känslor NOTES väcker hos svenska kirurger. NOTES, Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery, myntades 2003 efter att kirurgen GV Rao presenterat ett abstract på DDW samma år med titeln: "Endoscopic , trans-gastric peritoneoscopy as a potential alternative to laparoscopy". Föredraget väckte naturligtvis stor uppmärksamhet. Vad han själv inte nämnde, men som viskades i korridorerna, var att han redan utfört den första transgastriska appendektomi på en indisk patient. Eftersom jag redan tidigare diskuterat möjligheterna till translumenal endoskopisk kirurgi med Prof. Paul Swain, en pionjär inom utveckling av endoskopiska tekniker, kom inte Raos föredrag helt oväntat. Tillsammans med Swain började vi i Göteborg, som en av pionjargrupperna, vår forskning och utveckling av NOTES teknik. Som första grupp i världen kunde vi presentera transgastrisk kolecystektomi i en experimentell grismodell [1]. Relativt snart började vi intressera oss för endoskopisk suturteknik, eftersom suturering och därmed möjligheten till endoskopisk vävnadsförslutning (tissue apposition) är en kirurgisk grundteknik och därför en av de viktigaste hörnstenarna för utvecklingen av NOTES [2-6]. Vad är då fördelarna med NOTES? Det finns ett flertal hypoteser. Preliminära data indikerar minskad adherensbildning, gynnsamt immunologiskt svar [7] och mindre postoperativ smärta jämfört med öppen och laparoskopisk kirurgi. Den uppenbara fördelen är förstås ärrlöshet, något som attraherar olika i olika kulturer, men som inte skall underskattas. Enkätundersökningar indikerar att detta rankas högt av vissa patientgrupper, även om det skulle innebära ökade risker.

Intresset för NOTES har spritt sig över världen och det finns nu snart sagt inget kirurgiskt eller endoskopiskt forum, där inte NOTES behandlas. Många grupper i världen började tidigt bedriva forskning och utveckling, bl.a. Apollogruppen i USA som inkluderar landets främsta endoskopister/laparoskopister såsom J Ponsky, C Thomson, P Cotton, A Kalloo, m.fl. Redan 2004 anställde Jacques Marescaux, IRCAD-EITS, Strasbourg, ett forskarlag med Bernhard Dallemagne i spetsen för att utveckla NOTES. Runtom i världen växer antalet forskargrupper hela tiden. De två första publikationerna på NOTES kom 2004 [8, 9], varefter antalet ökat exponentiellt och 2007 publicerades mer än 60 artiklar och editorials i ämnet. Hitintills har flertalet publikationer kommit från USA, där intresset för NOTES är mycket stort. Sommaren 2007 kom den första publikationen på patienter opererade med NOTES. Den Amerikanske kirurgen Hazey jämförde i en studie transgastrisk staging med laparoskopisk staging hos 10 patienter med pankreascancer där patienterna var sin egen kontroll [10].

Det internationella intresset för NOTES har fokuserats på kolecystektomi. Eftersom transgastrisk kolecystektomi tekniskt sett är nästan omöjligt att utföra med dagens instrument, började man använda andra naturliga kroppsöppningar, som t.ex. rektum och vagina. I mars 2007 utfördes de första transvaginala kolecystektomierna på patienter. Först var kirurgen Zorron i Brasilien [11] följd av kollegor i USA senare samma månad. Ytterligare några veckor senare utfördes den första europeiska transvaginala kolecystektomin i Strasbourg [12] av Jaques Marescaux och hans multidisciplinära team. Kirurgen Swanstrom, USA, utförde i juni 2007 den första transgastriska kolecystektomin. Minst 150 transvaginal kolecystektomier

har hittills utförts i världen. Samtliga transvaginala NOTES ingrepp har utförts av kirurger eller team bestående av kirurg, gastroenterolog och ibland även gynekolog.

För att hålla en hög säkerhetsnivå har man vid dessa transvaginala kolecystektomier använt sig av en 2-5 mm laparoskopiport för att etablera pneumoperitoneum och sedan övervakat ingreppet med ett 2-5 mm laparoskop. En av de tekniska svårigheterna när man opererar inne i bukhålan med ett dubbelkanaligt gastroskop, oavsett från vilken kroppsöppning det förs in, är att samtidigt som man dissekerar kunna utöva tillräcklig traktion på vävnaden. Lösningen på detta har hittills varit att vid behov parallellt använda ytterligare en 2 mm laparoskopiport för införande av en tång för traktion. Samtliga hittills utförda ingrepp på patienter har utnyttjat minst en laparoskopiport förutom den transvaginala porten, en teknik som kallas hybridteknik och anses nödvändig i denna fas där våra instrument inte är optimala för syftet.

Ett orosmoln är att allt fler kirurger runt om i världen börjar utföra främst transvaginala, men även andra ingrepp, utan föregående träning, forskning, etiskt tillstånd eller inom kontrollerade studier. En utveckling som börjar likna det som skedde vid laparoskopins genombrått i slutet av 80-talet. För att försöka styra NOTES utvecklingen och stimulera ett vetenskapligt förhållningssätt gick SAGES och ASGE 2005 samman i en intressegrupp kallad NOSCAR (<http://www.noscar.org>). Man gav ut ett "white paper" med riktlinjer för hur NOTES utvecklingen skulle bedrivas [13]. Det första internationella NOSCAR-mötet hölls i mars 2006. Sammanlagt 300 kirurger, endoskopister och representanter för industrin träffades för att i olika diskussionsgrupper identifiera viktiga hörnpelare och lägga fram riktlinjer för forskningen och utveckling kring NOTES. Det tredje mötet hålls nu i sommar i San Fransisco. I september 2007 hölls det första Euro- NOTES mötet, ett joint venture mellan EAES och ESGE, i Göteborg. Totalt 230 kirurger, endoskopister och representanter ifrån industrin deltog. Närvarande var både entusiaster och kritiker. Tyvärr var inga kirurger från Sverige närvarande, mer än vi två, som ingick i programkommittén. Euro-NOTES är nu en etablerad europeisk organisation för stöd till vetenskaplig utveckling av NOTES underställd både EAES och ESGE. (<http://www.euro-notes.eu>)

Vi har i Göteborg på Östra sjukhuset bedrivit en aktiv forskning och utveckling inom NOTES sedan 2003. Hittills har vi 12 publikationer inom området [1, 2, 4-6, 9, 14-19], och har målmedvetet tränat tekniken för att kunna gå vidare på patienter. Sommaren 2007 ansökte vi om att få utföra en "feasability study" avseende transgastrisk diagnostisk peritoneoskopi (eller laparoskopi) där vi också ville få möjlighet att utföra appendektomi om detta var indicerat och tekniskt möjligt. Patienter, som ingår i studien, är sådana som läggs in med oklara smärtor i nedre delen av buken, där sedvanlig diagnostisk laparoskopi planeras. Tanken är att utföra diagnostiken med transgastrisk peritoneoskopi och vid indikation och teknisk möjlighet även utföra appendektomi på detta sätt.

Vid den första ansökan begärde vi att få ha ett 2 mm:s laparoskop inne i bukhålan under hela ingreppet, detta för att öka säkerheten i ingreppet och samtidigt bättre kunna identifiera tekniska problem. Denna åtgärd anses självklar vid etiska bedömningar internationellt. Vi fick dock efter diskussion inom kirurgiklinikens ledningsgrupp stryka denna begäran och återkomma med en ny ansökan där vi inte använder ett laparoskop parallellt. Det etiska tillståndet fick vi 071015 och vi utförde den första transgastriska diagnostiska peritoneoskopin (laparoskopin) 071218.

Hittills har vi gjort tre patienter, alla inom ramen för studien:

Patient 1: Kvinna född - 46

Diagnostisk undersökning kunde genomföras via magsäcken varvid vi fann en svårt inflammerad blindtarm som vi inte kunde operera bort med transgastrisk teknik. Gastroskopet drogs då upp i ventrikeln och hålet syddes ihop. Därefter övergick vi till konventionell laparoskopi och appendektomin utfördes. Postoperativt mårde hon bra.

Patient 2: Kvinna född -64

Diagnostisk undersökning kunde genomföras via magsäcken. Bindtarmen var svår att hitta och visade sig ligga retroceakalt. Det gick inte att få fram den med gastroskopet varför detta drogs upp i magsäcken. Även klasisk laparoskopisk teknik visade sig svår, varför vi konverterade till öppen appendektomi. Slutligen förslöts hålet i magsäcken med gastroskopet. Patienten fick ett dygn senare tilltagande bröstsmärtor varför en lungröntgen utfördes. Denna visade att pat hade en total vänstersidig pneumotorax. På misstanke om esofagusperforation gjordes en akut datortomografi vilken visade att en T-tag placerats i toraxväggen via diafragma och pleurasinus. Pat fick ett pleuradrän och en laparoskopi utfördes, där vi verifierade CT-fyndet. Suturen klipptes av och läckttest av ventrikelperforationen utfördes. Denna befanns tät, varför pat fick fortsätta försörja sig per os. Pleuradränet avlägsnades efter fyra dygn. Postoperativt glatt förlopp frånsett att hon fick ett serom vid appsnittet vilket tömde sig spontant.

Patient 3: Kvinna född –78

Diagnostisk undersökning (peritoneoskopi) kunde genomföras via magsäcken. Vi fann blindtarmen och kunde metodiskt fripreparera, dela och dra upp den via munnen. Därefter förslöts magsäcken med T-tag suturer via gastroskopet. Pat fick dricka och äta inom 24 timmar. Hon skrevs ut 4 dagar efter operationen. PAD visade kraftigt inflammerad appendix med periappendicitabscesser.

Det är alldeles för tidigt att dra några slutsatser angående NOTES för eller nackdelar efter bara dessa tre fall. Internationella erfarenheter talar för att det tillsvidare krävs en vanlig laparoskopiport, d.v.s. en hybridteknik som kombinerar NOTES och laparoskopi. Uppenbart är att de instrument vi har att tillgå idag inte är optimala, även om det går att utföra smärre ingrepp, som diagnostisk peritoneoskopi och appendektomi.

Forskning och utveckling går framåt såväl i Sydamerika och USA som i Europa. Både NOCAR och Euro-NOTES delar ut stora forskningsstipendier för att driva utvecklingen av instrument, operationsteknik och basal forskning, t.ex. adherensstudier. Viktigt är att utvecklingen och utvärdering sker vetenskapligt, både experimentellt och i randomiserade studier. För den intresserade rekommenderar vi deltagande i EAES kongress i Stockholm 12-14/6 där NOTES kommer att behandlas vid flera sessioner med deltagande av internationella frontfigurer.

Oavsett vad man tycker om NOTES i Sverige, måste man inse att snöbollen är satt i rullning och utvecklingen inte går att hejda. Redan börjar patienter i andra länder fråga efter den nya ärrlösa kirurgin. Vi svenska kirurger må fnysa åt kosmetik som ett självändamål, men vi får inte glömma att detta var en av drivkrafterna bakom den snabba utvecklingen av laparoskopiskolecystektomi på 90-talet. Vi tror att NOTES i framtiden kommer att ha sin självklara plats inom kirurgin och liksom laparoskopin har kommit för att stanna. Men vi kan idag inte förutse exakt vilka former detta kommer att ta. Utvecklingen av NOTES kommer också att ge sidovinster ”spin-off-effekter”, såsom bättre instrument för laparoskopi och endoskopi. Grundforskningen inom området kommer att ge nya infallsvinklar när det gäller minimal access kirurgi och nya tankar även kring gamla tekniker. Vill vi i Sverige ställa oss utanför denna utveckling?

## Referenser:

1. Park, P.O., M. Bergstrom, K. Ikeda, A. Fritscher-Ravens, and P. Swain, *Experimental studies of transgastric gallbladder surgery: cholecystectomy and cholecystogastric anastomosis (videos)*. *Gastrointest Endosc*, 2005. **61**(4): p. 601-6.
2. Ikeda, K., C.A. Mosse, P.O. Park, A. Fritscher-Ravens, M. Bergstrom, T. Mills, H. Tajiri, and C.P. Swain, *Endoscopic full-thickness resection: circumferential cutting method*. *Gastrointest Endosc*, 2006. **64**(1): p. 82-9.
3. Bergstrom, M., K. Ikeda, P. Swain, and P.O. Park, *Transgastric anastomosis by using flexible endoscopy in a porcine model (with video)*. *Gastrointest Endosc*, 2006. **63**(2): p. 307-312.
4. Park, P.O., M. Bergstrom, K. Ikeda, A. Fritscher-Ravens, S. Mosse, M. Kochman, and P. Swain, *Endoscopic pyloroplasty with full-thickness transgastric and transduodenal myotomy with sutured closure*. *Gastrointest Endosc*, 2007. **66**(1): p. 116-20.
5. Bergstrom, M., P. Swain, and P.O. Park, *Early clinical experience with a new flexible endoscopic suturing method for natural orifice transluminal endoscopic surgery and intraluminal endosurgery (with videos)*. *Gastrointest Endosc*, 2008. **67**(3): p. 528-33.
6. Raju, G., A. Fritscher Ravens, R. Rothstein, P. Swain, A. Gelrud, I. Ahmed, W. Gomez G, M, T. Sonnanstine, M. Bergstrom, and P.O. Park, *Endoscopic Closure of Colon Perforation Compared to Surgery in a Porcine Model - A Randomized Controlled Trial*. *Gastrointest Endosc*, 2008. **In press**.
7. McGee, M.F., S.J. Schomisch, J.M. Marks, C.P. Delaney, J. Jin, C. Williams, A. Chak, D.T. Matteson, J. Andrews, and J.L. Ponsky, *Late phase TNF-alpha depression in natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) peritoneoscopy*. *Surgery*, 2008. **143**(3): p. 318-28.
8. Kalloo, A.N., V.K. Singh, S.B. Jagannath, H. Niiyama, S.L. Hill, C.A. Vaughn, C.A. Magee, and S.V. Kantsevov, *Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity*. *Gastrointest Endosc*, 2004. **60**(1): p. 114-7.
9. Fritscher-Ravens, A., C.A. Mosse, D. Mukherjee, E. Yazaki, P.O. Park, T. Mills, and P. Swain, *Transgastric gastropexy and hiatal hernia repair for GERD under EUS control: a porcine model*. *Gastrointest Endosc*, 2004. **59**(1): p. 89-95.
10. Hazey, J.W., V.K. Narula, D.B. Renton, K.M. Reavis, C.M. Paul, K.E. Hinshaw, P. Muscarella, E.C. Ellison, and W.S. Melvin, *Natural-orifice transgastric endoscopic peritoneoscopy in humans: Initial clinical trial*. *Surg Endosc*, 2007.
11. Zorron, R., M. Filgueiras, L.C. Maggioni, L. Pombo, G. Lopes Carvalho, and A. Lacerda Oliveira, *NOTES. Transvaginal cholecystectomy: report of the first case*. *Surg Innov*, 2007. **14**(4): p. 279-83.
12. Marescaux, J., B. Dallemagne, S. Perretta, A. Wattiez, D. Mutter, and D. Coumaros, *Surgery Without Scars: Report of Transluminal Cholecystectomy in a Human Being*. *Arch Surg*, 2007. **142**(9): p. 823-826.
13. Rattner, D. and A. Kalloo, *ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery. October 2005*. *Surg Endosc*, 2006. **20**(2): p. 329-33.
14. Bergstrom, M., K. Ikeda, P. Swain, and P.O. Park, *Transgastric anastomosis by using flexible endoscopy in a porcine model (with video)*. *Gastrointest Endosc*, 2006. **63**(2): p. 307-12.
15. Swanstrom, L.L., R. Kozarek, P.J. Pasricha, S. Gross, D. Birkett, P.O. Park, V. Saadat, R. Ewers, and P. Swain, *Development of a new access device for transgastric surgery*. *J Gastrointest Surg*, 2005. **9**(8): p. 1129-36; discussion 1136-7.

16. Bergstrom, M., P. Swain, and P.O. Park, *Measurements of intraperitoneal pressure and the development of a feedback control valve for regulating pressure during flexible transgastric surgery (NOTES)*. *Gastrointest Endosc*, 2007. **66**(1): p. 174-8.
17. Lima, E., C. Rolanda, L. Osorio, J.M. Pego, D. Silva, J. Henriques-Coelho, G.L. Carvalho, M. Bergstrom, P.O. Park, and J. Correia-Pinto, *Endoscopic closure of transmural bladder wall perforations: the dawn of a new era in endourolog*. *European Urology*, 2008. **In press**
18. Fritscher-Ravens, A., C.A. Mosse, T.N. Mills, D. Mukherjee, P.O. Park, and P. Swain, *A through-the-scope device for suturing and tissue approximation under EUS control*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **56**(5): p. 737-42.
19. Fritscher-Ravens, A., C.A. Mosse, D. Mukherjee, T. Mills, P.O. Park, and C.P. Swain, *Transluminal endosurgery: single lumen access anastomotic device for flexible endoscopy*. *Gastrointest Endosc*, 2003. **58**(4): p. 585-91.